

4.2 Càlculs teòrics: Mecànica Molecular i la seva aplicació en l'anàlisi conformacional teòric

La modelització molecular s'ha convertit en els últims anys en una eina molt utilitzada en l'elucidació estructural i en l'estimació *a priori* de la reactivitat d'una molècula. Degut a això té aplicacions en diversos camps com la biologia molecular, la química inorgànica i la química orgànica.

Hi ha dos tipus de mètodes teòrics de càlcul, els basats en els orbitals moleculars (O.M.) i els empírics. Els mètodes empírics són conceptualment més senzills, utilitzen funcions familiars a la majoria dels investigadors que permeten fer càlculs energètics ràpids. D'altra banda els resultats reproduïen força bé les dades experimentals per a molècules grans. Es per això que en aquest treball de recerca s'han utilitzat mètodes empírics, en concret la mecànica molecular.

La mecànica molecular (MM, *molecular mechanics*), o funcions empíriques d'energia potencial, està basada en l'aproximació de Born Oppenheimer segons la qual, el moviment dels electrons és molt més ràpid que el dels nuclis, i per tant, es poden estudiar els moviments amb equacions diferents. Així doncs, es menyspreen els electrons i els nuclis s'aproximen a masses d'una grandària definida unides per forces elàstiques o harmòniques. Aquestes forces elàstiques es defineixen mitjançant funcions d'energia potencial que conjuntament amb els paràmetres utilitzats en la seva avaluació, es coneixen com camps de força de valència (*valence force fields*). Estan formades per termes energètics que es poden dividir en dos grans grups: l'energia dels àtoms enllaçats i la dels àtoms no enllaçats. Així, doncs, l'energia total del sistema es defineix com la suma de funcions de potencial (Equació 4-15) que reproduïen característiques estructurals de la molècula.

$$E = E_s + E_b + E_w + E_{nb} + \dots$$

Equació 4-15

Cadascun dels fragments de l'equació conté paràmetres que s'han de fixar a priori, sent E_s , l'energia de compressió o extensió de l'enllaç (*stretching*); E_b , l'energia produïda en variar els valors naturals dels angles d'enllaç (*bending*); E_w , l'energia de torsió deguda al *twisting* dels angles, i E_{nb} , l'energia per a les interaccions no enllaçants (*non bonding*) que inclou interaccions de Van der Waals, interaccions electrostàtiques i energia de l'enllaç d'hidrogen.

Tots aquests termes energètics contenen nombrosos paràmetres. Aquests paràmetres es determinen (o s'ajusten) a partir de compostos model o bé de dades experimentals. És per això, que existeix una gran varietat de camps de força, cadascun dels quals s'ajusta a una determinada família de molècules. Els camps de forces més utilitzats en química orgànica són: AMBER¹⁴ (Kollman), CHARMM¹⁵ (Karplus), MM2¹⁶ i MM3¹⁷ (Allinger). En utilitzar els mètodes de càlcul s'ha de tenir en compte que la introducció d'una geometria inicial de la molècula, seguida d'una optimització, normalment condueix a un mínim energètic però no hi ha cap garantia de que aquest mínim sigui el mínim global, sinó que pot ser un mínim local. Per solucionar això caldria variar sistemàticament totes i cada una de les variables que determinen l'estructura molecular, però això provoca càlculs excessivament llargs.

4.2.1 L'anàlisi conformacional teòric

L'anàlisi conformacional teòric consisteix en correlacionar els paràmetres geomètrics de la molècula com són la longitud d'enllaç, l'angle d'enllaç i l'angle diedre, amb la variació d'energia estèrica dels diferents confòrmers analitzats. Un cop es té el conjunt de funcions i paràmetres es pot representar l'energia en funció d'un angle diedre o bé una superfície de corbes de nivell on es representa la variació de l'energia estèrica en front la variació de dos angles diedre. Amb aquests gràfics, anomenats superfícies de contorn, es pot veure l'evolució energètica de la molècula en rotar dos dels seus enllaços.

Un anàlisi conformacional consisteix en fer una rotació d'un angle diedre deixant l'altre fix i optimitzar l'energia i la geometria del sistema. Posteriorment, a l'angle diedre fixat se li donen valors consecutius per tal d'assolir una corba energètica on hi hauran mínims i màxims energètics, que donen els estats de transició.

Cada programa proposa un camp de forces particular, limitat o específic a una sèrie d'àtoms i a unes determinades combinacions. Els programes MM2 i MM3 utilitzats en aquest treball de recerca necessiten tenir una estructura inicial en forma de conjunt de coordenades cartesianes i una descripció de la unió d'aquests àtoms entre ells formant un esquelet. També s'ha de donar les coordenades dels àtoms units

¹⁴ Kollman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765.

¹⁵ Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 801.

¹⁶ Allinger, N.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.

¹⁷ Allinger, N. L.; Yuh, Y.H.; Lii, J-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8522.

a aquest esquelet que generalment seran àtoms d'hidrogen. Per tal d'obtenir un bon resultat cal definir la naturalesa de cada un dels àtoms que formen el sistema a estudiar. El programa optimitza els valors d'energia i geometria calculant les diferents contribucions a l'energia estèrica a partir de les funcions i dels paràmetres apropiats. El càlcul acaba quan la diferència entre el valor calculat i l'anterior és inferior a un valor predeterminat. En el fitxer final que ens proporciona el programa hi ha les etapes d'optimització del sistema, les coordenades cartesianes finals, la matriu de connectivitat i les coordenades internes acompanyades de la seva contribució a l'energia estèrica final.

Quan s'obtenen totes les dades es poden representar gràficament amb una superfície de potencial en dos o tres dimensions amb l'ajut de programes informàtics de representacions gràfiques (per exemple, GRAPHER).

En aquesta tesi s'ha utilitzat la Mecànica Molecular per realitzar una sèrie d'anàlisis conformacionals teòriques per tal de calcular les conformacions de varies molècules. Els resultats obtinguts han estat contrastats amb els resultats experimentals obtinguts amb l'espectroscòpia de RMN, fent possible la determinació de forma unívoca de les estructures en estudi.

5 Introducció a l'HPLC en fase quiral¹

La resolució de mescles enantiomèriques ha estat un dels problemes més difícils a tractar ja que és necessari l'ús d'un agent de resolució quiral, un selector quiral. La diferent interacció del selector quiral amb els dos enantiòmers és anomenat enantioselectivitat. Aquesta diferència pot ser d'origen termodinàmic o bé cinètic. Un exemple de selector quiral que es troba en la natura són els enzims que catalitzen reaccions químiques d'un dels dos enantiòmers d'un substrat concret.

Els compostos racèmics es poden resoldre per cristal·lització, per mètodes enzimàtics o per mitjà de reaccions químiques on es converteix els enantiòmers en diastereòmers. Però tots aquests mètodes presenten limitacions. La separació cromatogràfica té alguns avantatges respecte a aquestes altres tècniques de separació:

- no és necessari cap reacció química irreversible. El solut a resoldre apareix després d'eluir per la columna cromatogràfica en la mateixa forma i fase mòbil però en diferent concentració (per tant el solut es recupera en la mateixa forma que s'injecta a la columna)

- el selector quiral es pot incorporar a la fase estacionària (CSP) o bé es pot afegir a la fase mòbil (CMP). En tots dos casos la cromatografia disminueix el nivell necessari d'enantioselectivitat del selector quiral de manera que amb selectors quirals no tant sensibles s'obté una bona separació de la mescla racèmica sense perdre puresa ni rendiments dels enantiòmers resolts. Això fa efectiu l'ús d'un gran nombre de selectors quirals de baix reconeixement quiral.

- aquesta tècnica és poc sensible a la puresa del selector quiral.

- es pot utilitzar de forma preparativa i de forma analítica. Com a mètode preparatiu per obtenir compostos òpticament actius s'obtenen bons rendiments dels dos enantiòmers tot i que no és una tècnica quantitativa. La separació és fàcilment automatitzada i el selector quiral que forma part de la CSP, gairebé no es perd.

¹ "Chiral separations by HPLC" A.M.Krustulovic, Chichester, 1989.

L'enantiodiferenciació pot donar-se, com s'ha dit anteriorment, a través d'un constituent quiral que formi part de la fase mòbil o bé, de la fase estacionària:

- CMP (chiral mobil phase) l'element quiral forma part de la fase mòbil, amb la que forma un complex diastereomèric *in situ* durant el procés cromatogràfic. El reconeixement quiral depèn de la relativa afinitat que tingui el selector quiral amb la fase estacionària i la mostra respectivament. Aquest mètode és més versàtil i flexible per compostos de baix pes molecular i permet que la seqüència d'elució dels dos enantiòmers sigui fàcilment invertible amb un simple canvi de la configuració de l'additiu quiral de l'eluent. Aquesta propietat és important per detectar traces de compostos quirals, ja que és més fàcil de detectar la traça si elueix abans que el compost majoritari.

- CSP (chiral stationary phase) en aquest cas el rebliment de la columna (fase estacionària) està funcionalitzat amb un compost quiral que permet la resolució de mostres racèmiques. Aquest selector quiral originàriament prové de productes naturals. L'ús de productes naturals com absorbents quirals per tal de separar mescles enantiomèriques es remunta a l'any 1938 on es va resoldre parcialment una mescla racèmica d'un derivat de la càmfora amb un rebliment de lactosa². Des de llavors s'han utilitzat molts rebliments naturals quirals diferents com ara la cel·lulosa, la llana o altres polisacàrids. Va ser l'any 1951, quan es comprovà la capacitat de resolució que tenia la cel·lulosa en veure que una mescla racèmica d'un aminoàcid provocava dues taques en el paper de cromatografia³. Aquest tipus de CSP s'ha utilitzat de forma àmplia degut al seu baix cost i al curt temps de preparació, però té l'inconvenient que és poc versàtil en quan a les seves característiques cromatogràfiques.

A mida que ha anat augmentant l'interès per obtenir compostos enantiomèricament purs, ha anat augmentant també, la necessitat de tenir més varietat de fases estacionàries per poder separar més diversitat de productes. Degut a això s'han sintetitzat selectors quirals nous per millorar la resolució ja que permeten un tipus d'enantiodiferenciació més específic. Existeixen molts exemples de CSPs, una part àmplia dels quals, han estat sintetitzats per W. H. Pirkle i col·laboradors⁴.

² Henderson, G.M.; Rule, H.C. *Nature* **1938**, *141*, 917.

³ Kotake, M.; Sakan, T.; Nakamura, N.; Senoh, J. *Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2973.

⁴ Pirkle, W.H.; Pochapsky, T. C.; Corey, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4991.

5.1 Reconeixement Quiral en les fases estacionàries quirals (CSP)

El reconeixement quiral⁵ és la capacitat que té un compost enantiopur per crear interaccions de forma preferent amb un dels enantiòmers d'un altre compost. Les interaccions són del tipus π - π , enllaços d'hidrogen, interaccions estèriques, interaccions dipol-dipol o de transferència de càrrega que tenen lloc entre el CSP i la mostra. Per resoldre la mescla, els enantiòmers de l'analit han de presentar una funcionalitat complementària amb la CSP, per tal que la mostra sigui capaç d'experimentar les interaccions essencials produïdes per la fase estacionària. L'enantiodiferenciació esdevé quan la CSP interacciona almenys amb un dels enantiòmers. Segons el model proposat per Dalgliesh⁶ el reconeixement quiral necessita com a mínim tres interaccions simultànies entre el CSP i el solut. Una d'aquestes interaccions ha d'estar controlada estereoquímicament i pot ser d'atracció o de repulsió. Si no tenen lloc aquests tres punts d'interacció no hi haurà una bona separació tot i que la CSP presenti una diferent afinitat per a cada un dels enantiòmers.

En aquest treball, s'ha utilitzat la cromatografia líquida quiral amb una fase mòbil d'hexà : *iso*-propanol. La columna que s'ha utilitzat és una Whelk-O1 on la fase estacionària és sílice funcionalitzada amb el (3*R*,4*R*)-4-(3,5-dinitrobenzoilamido)-1,2,3,4-tetrahidrofenantrè (Figura 5-1).

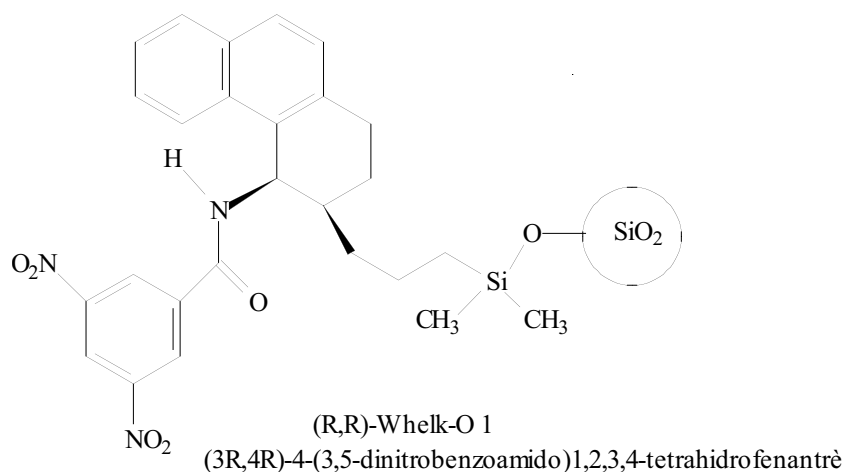
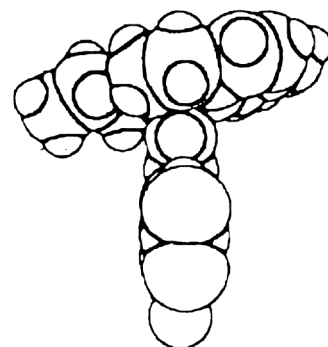


Figura 5-1



⁵ Pirkle, W.H.; House, D.W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, nº12.

⁶ Dalgliesh, C.E. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3940.

Aquest tipus de CSP te un grup electró- π acceptor que està proper al centre asimètric i que permet tenir interaccions π - π amb el solut per formar un complex de transferència de càrrega. El model proposat d'interaccions entre aquest tipus de CSP i els compostos tipus alcohol de Pirkle **1** queda reflectit en la següent Figura 5-2.

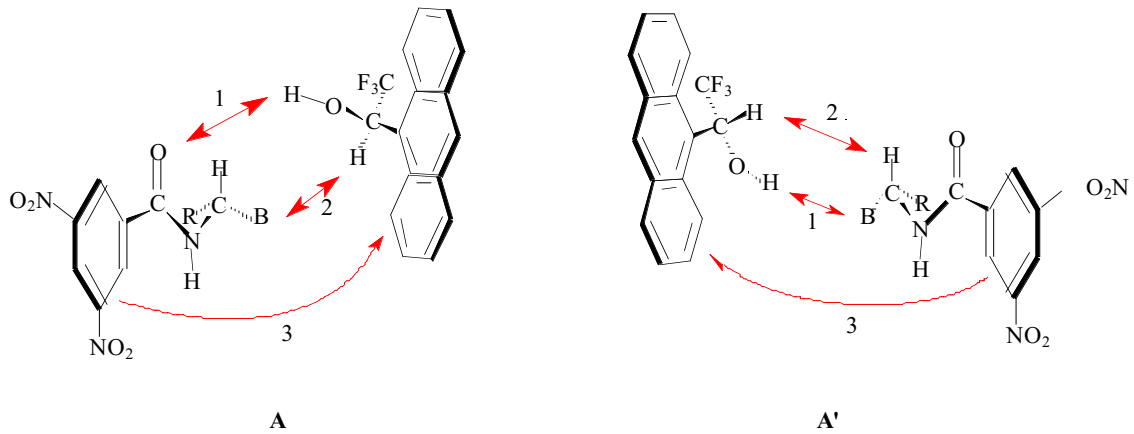


Figura 5-2

Si el grup carbonil és més bàsic que el grup B llavors la interacció primària i secundària té lloc igual que en A⁷, però si és més àcid, llavors la interacció primària té lloc entre l'hidrogen hidroxílic i el grup B i la secundària entre l'hidrogen metínic i el carbonil com es pot veure en A'. La formació d'aquests quelats diastereomèrics és deguda a la solvatació dels enantiòmers (Figura 5-2).

El grau de reconeixement quiral ve mesurat pel factor de separació α . Aquest paràmetre indica la diferent estabilitat (mesurat per la diferent energia lliure $\Delta(\Delta G^\circ)$) dels dos complexos diastereomèrics. És el resultat de la suma de totes les interaccions entre la fase estacionària i la fase mòbil on hi ha el solut.

A més a més, el factor de separació α està influenciat per diferents elements com ara la temperatura, flux de la fase mòbil, etc. La variació d'aquests factors pot augmentar o bé disminuir el valor de α . Per tant, en cada cas s'ha d'obtenir una optimització d'aquests paràmetres per assolir una millor resolució de la mescla racèmica.

⁷ Pirkle, W.H. *J.Chromatogr.* **1980**, *192*, 143.

5.2 Paràmetres cromatogràfics

El procés de separació d'enantiòmers en una columna d'HPLC ve definida per diversos paràmetres que defineixen el temps que transcorre des que s'injecta la mostra fins que s'obté un pic en el cromatograma. A més a més, tota resolució d'enantiòmers ha d'estar acompanyada per la injecció simultània d'un compost neutre. Aquest compost aporta informació del volum mort del sistema ja que no queda retingut en la columna quiral.

Així doncs, els temps a definir en un cromatograma són:

Temps mort (t_m): és el temps necessari per a què un compost, sense patir cap interacció amb la columna, elueixi sota unes condicions donades. En el nostre cas s'utilitza com a patró per determinar el t_m el 1,3,5-tri-*tert*-butilbenzè.

Temps de retenció (t_r): és el temps que tarda en sortir l'analit.

Temps de retenció ajustat (t'_r): és el temps real durant el qual l'analit queda retingut a la columna. S'obté a partir de la diferència entre t_r i t_m .

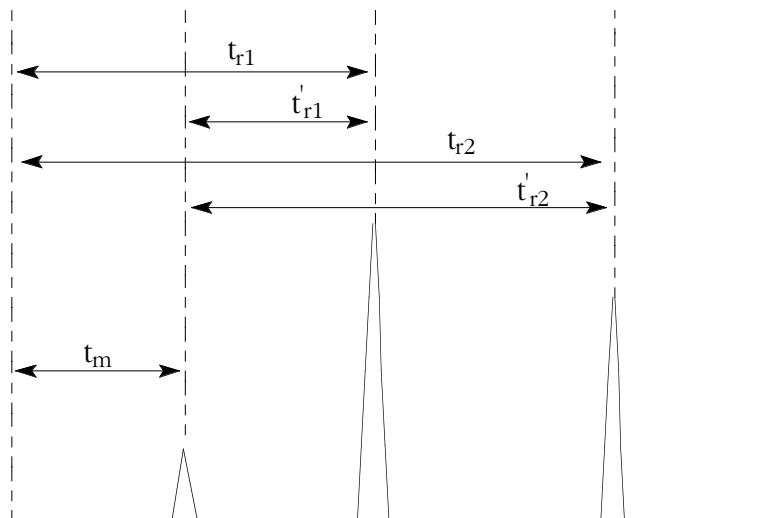


Figura 5-3 Exemple de cromatograma.

A partir d'aquests valors de temps experimentals extrets dels cromatogrames s'obtenen els paràmetres cromatogràfics termodinàmics que defineixen els grau de separació entre els analits d'una mostra:

Factor de capacitat (K): el seu valor indica el grau de retenció de cada analit en la columna, és a dir, dona informació de quant més queda retingut el solut en la fase estacionària que no en la fase mòbil.

$$K = t'_r/t_m = (t_r - t_m)/t_m$$

Factor de separació (α): el seu valor indica el grau de separació entre dos components d'una mostra, així doncs, quan més gran sigui el valor de α millor serà la separació.

$$\alpha = t_{r2}'/t_{r1}' = K_2/K_1$$

Existeixen altres paràmetres termodinàmics i cinètics que afecten el procés de separació, però aquests no seran utilitzats en aquest treball. S'omet la seva descripció.

6 Primeres aproximacions a cavitats quirals delimitades per antracens.

El tercer objectiu d'aquesta tesi ha estat començar a estudiar la possibilitat de tenir compostos que continguin una quiralitat que recaigui en el volum que delimita la seva estructura. És a dir, un compost que contingui una cavitat quiral. Aquests compostos es dissenyen per tal que el volum intern del compost sigui l'adient per allotjar-hi molècules orgàniques. Degut a que la cavitat és quiral, serà més estable i geomètricament diferent l'encabiment d'un dels enantiòmers respecte l'altre d'una mescla racèmica. En definitiva s'intenta entrar dins el món dels complexos *host-guest*.

El terme "compost d'inclusió" va ser tractat per primera vegada per Slenc¹ l'any 1951 i actualment s'usa per anomenar les associacions moleculars estables on un dels components (una de les molècules) acull espacialment a l'altre. Dins la química dels compostos d'inclusió, s'anomenen molècules *host* a aquelles que tenen la propietat d'incloure o encapsular altres molècules en el seu interior, i s'anomenen *guest* a les molècules que s'hi inclouen. Els compostos que poden actuar com a *host* han de tenir necessàriament una estructura macrocíclica amb cavitats moleculars tridimensionals per poder admetre un component *guest* sense patir distorsions en la seva estructura ni la formació d'enllaços covalents.

El primer requeriment per a la formació de complexos d'inclusió és que la molècula a incloure, o part d'aquesta, càpiga en la cavitat del macrocicle. Aquest requeriment en les dimensions entre les dues molècules és determinant per a l'estabilitat del complex, tot i que el balanç energètic de tot el procés d'inclusió no depèn només d'aquest factor estèric sinó també, entre altres, de la polaritat de la molècula *guest* en front de la de l'interior del *host* i del dissolvent. Sembla ser, però, que els criteris geomètrics tenen un paper més important que els factors purament químics per determinar el tipus de molècula que s'inclourà en el macrocicle². A més a més, pel nostre cas també hi juga un paper molt important la quiralitat tant del *host* com del *guest*.

Existeix un gran nombre de productes que poden actuar com a *host* en compostos d'inclusió. Poden ser inorgànics (kaolinites, zeolites, etc.), orgànics (urea, èters corona,

¹ Schlenk, W. *Forstchr. Chem. Forsch.* **1951**, 2, 92.

² Cohen, J.; Lach, J. *J. Pharm. Sci.* **1963**, 52, 132.

hidroquinona, compostos de Dianin, ciclodextrines, etc.) i molècules biològiques (antibiòtics ionòfors, midó i enzims).

Una revisió bibliogràfica sobre resolució de mescles racèmiques amb macrocicles ens dóna a conèixer diversos compostos utilitzats i diverses tècniques utilitzades al respecte.

Va ser l'any 1948 quan Freudenberg *et. al.* van determinar la capacitat de les ciclodextrines per formar complexos d'inclusió amb diversos compostos orgànics³. Cramer i col·laboradors van portar a terme un estudi sistemàtic de compostos d'inclusió de ciclodextrines amb diferents *guests* descrivint per primer cop la resolució de racemats⁴ per cromatografia en fase quiral (CG, HPLC).

Per altra banda, l'any 1949 Pauling va proposar la idea de sintetitzar al laboratori un polímer amb cavitats que solament permetessin incloure un dels dos enantiòmers d'una mescla racèmica⁵. El concepte pretenia bàsicament imitar la funció dels enzims, que usualment contenen una cavitat quiral en la proteïna i sovint tenen una elevada especificitat amb els enantiòmers del substrat.

Les ciclodextrines són molècules òpticament actives essent, en tots els casos, D-(+)-ciclodextrina l'enantiòmer més abundant, per tant, poden formar parells diastereomèrics en complexar amb mescles racèmiques. Aquesta propietat ha permès la resolució de mescles d'enantiòmers per cristallització preferent, per cromatografia líquida i també la detecció de racemats per RMN. Des d'aleshores, s'han realitzat diverses resolucions enantiomèriques utilitzant les ciclodextrines tant en solució com en la fase estacionària. Una de les aplicacions de les ciclodextrines en la resolució de mescles d'enantiòmers, és que poden actuar com agents de desplaçament quiral en solució. La posterior observació per RMN dels senyals deguts als dos parells diastereomèrics generats per la complexació, permet quantificar l'excés enantiomèric de mostres òpticament actives. En aquest sentit, les ciclodextrines competeixen directament amb altres agents d'inducció quiral com derivats lantànids.

El major nombre d'estudis sobre l'aplicació de les ciclodextrines a l'enantiodiferenciació es refereix a les separacions cromatogràfiques, on la formació de complexos d'inclusió diastereomèrics està afavorida per les interaccions de Van der Waals entre el *host* i el *guest* que són la *driving force* d'aquests complexos. Diversos exemples de substrats resoltos per tècniques cromatogràfiques són els *trans*-1,2- i

³ Freudenberg, K.; Cramer, F. *Naturforsch Z.* **1948**, B3, 364.

⁴ Cramer, F.; Dietsche, W. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 378.

⁵ Pauling, L. *Chem. Eng. News.* **1949**, 27, 313.

trans-1,3-dimetilciclohexans⁶, i la *cis*-decalina (de la qual només s'han detectat els dos enantiòmers conformacionals per ¹³C-RMN)⁷. Com a substrats més polars podem trobar el *trans*-1,2-ciclohexandiol⁸, C₅ a C₁₂- γ -lactones i C₇ a C₁₂- δ -lactones⁹, i diversos dinaftilmetans. (Figura 6-1)¹⁰.

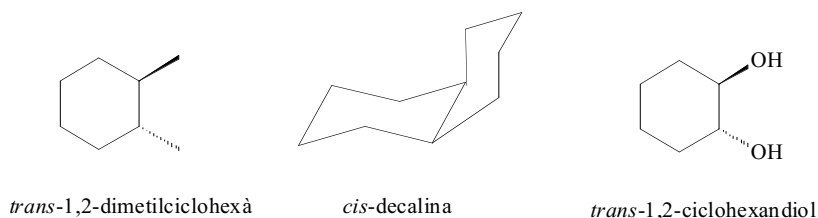


Figura 6-1

Rzepa i col·laboradors¹¹ han correlacionat la capacitat de la β -CD com a fase estacionària en HPLC per enantiodiferenciar diferents substrats (que tenen en comú la presència d'un grup aril directament unit al carboni quiral), conclouent que l'estereoselectivitat π -facial és un factor determinant en el procés de reconeixement quiral.

Existeixen molts estudis utilitzant la RMN com a eina en l'enantiodiferenciació per complexació amb ciclodextrines. MacNicol¹², l'any 1977, va detectar diferències de desplaçament químic per als grups CF₃ proquirals de l'1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenil-2-propanol. Aquest fet va comportar com a corol·lari que si es complexava una molècula amb un centre quiral, s'observarien dos diastereòmers amb espectres de RMN diferents. Així s'han descrit les enantiodiferenciacions de nombrosos compostos com ara diversos antihistamínics i analgèsics¹³ de la *cis*-decalina (per RMN)¹⁴, de l'1,7-

⁶ Schurig, V.; Nowotny, H.; Schmalzing, D. *Angew. Chem. Int.Ed. Engl.* **1989**, *28*, 736.

⁷ Dodziuk, H.; Sitkowski, J.; Stefaniak, L.; Jurczak, J.; Sybilska, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 207.

⁸ a) Yi, G.; Bradshaw, J.S.; Rossiter, B.E.; Malik, A.; Li, W.; Lee, M.L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4844.

b) Bradshaw, J.S.; Yi, G.; Rossiter, B.E.; Reese, S.L.; Petersson, P.; Markides, K.E.; Lee, M.L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 79.

⁹ Bicchi, C.; Artuffo, G.; D'Amato, A.; Pellegrino, G.; Galli, M. *J. High. Res. Chrom.* **1991**, 701.

¹⁰ Kano, K.; Tatsumi, M.; Hashimoto, S. *J. Org. Chem., Chem. Commun.* **1994**, 2051.

¹¹ Camiller, P.; Rzepa *J. Chem. Commun.* **1992**, 1122.

¹² MacNicol, D.D.; Kinns, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2173.

¹³ Casy, A.F.; Mercer, A.D. *Magn. Res. Chem* **1988**, *26*, 765.

dioxaspiro[5,5]undecà (feromona del *Dacus oleae*)¹⁵, de la (+)- (-)-efedrina i pseudo-efedrina¹⁶, etc. També s'han utilitzat ciclodextrines funcionalitzades per a la separació de mescles racèmiques d'aminoàcids¹⁷.

Per altra banda, existeix un altre tipus de macrocicle molt utilitzat en la complexació de *host-guest*, són els èters corona. L'any 1977, Cram i col·laboradors¹⁸ van sintetitzar el primer èter corona amb activitat òptica. Posteriorment van utilitzar-lo en separacions de cromatografia líquida tant en la fase mòbil com enllaçant-lo covalentment a la fase estacionària¹⁹, discriminant entre enantiòmers d'èsters d'aminoàcids per la formació de enllaços d'hidrogen. L'èter corona òpticament actiu s'immobilitza en la fase estacionària de forma que actua com a *host* i per tant la mescla racèmica injectada és el *guest*. La llibertat conformacional dels complexos es veu restringida, fet que permet que un enantiòmer tingui una conformació més favorable energèticament produint-se d'aquesta manera la resolució de la mostra.

Un altre tipus de macrocicle capaç d'incloure una molècula *host* són els calixarens²⁰. En els darrers anys aquests macrocicles s'han funcionalitzat amb compostos quirals per tal d'aportar a aquests macrocicles la capacitat de reconeixement enantioselectiu²¹. En la bibliografia hi ha alguns exemples de calixarens amb quiralitat pròpia. Consisteix en funcionalitzar els anells benzènics amb substituents quirals, de forma que el conus que forma el calixarè, conté en un dels seus extrems un o més substituents R quirals.

¹⁴ Dodziuk, H.; Sitkowski, J.; Stefaniak, L.; Jurczak, J.; Sybilska, D. *Supramol. Chem.* **1993**, *3*, 79.

¹⁵ Galons, H.; *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 181.

¹⁶ Bates, P.S.; Katakay, R.; Parker, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1994**, 669.

¹⁷ a) Bonomo, R.P.; Cucinotta, V.; D'Allessandro, F.; Impellizzeri, G.; Macarrone, G.; Rizzarelli, E.; Vecchio, G. *J. Incl. Phenom.* **1993**, *15*, 167.

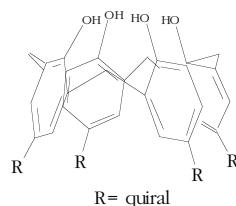
b) Cucinotta, V.; D'Allessandro, F.; Impellizzeri, G.; Vecchio G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1743.

¹⁸ Siegel, M. G., Kaplan, L., Sogah, G. D. Y., Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4173.

¹⁹ Sousa, L. R., Sogah, G. D. Y., Hoffman, D. H., Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4569.

²⁰ "Calixarenes", C. David Gutsche, The Royal Society of Chemistry, 1989.

²¹ Bohmer, V.; Kraft, D.; Tabatabai, M. *J. Incl. Phenom.* **1994**, *19*, 17.



6.1 Síntesi de compostos cíclics amb cavitats quirals.

La preparació, en una altra tesi doctoral del nostre grup de treball, d'un agent de solvatació quiral difuncional altament efectiu, el α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol²² **11** (Figura 6-2) és el que ens va animar a realitzar la preparació dels compostos cíclics.

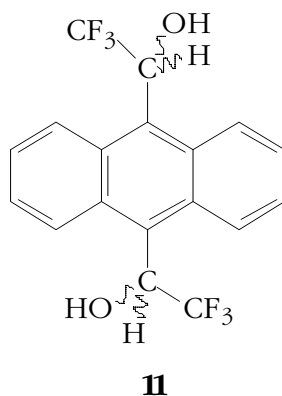


Figura 6-2

Evidentment que la disponibilitat d'un compost difuncional simètric porta a pensar en la generació de reaccions dobles sobre aquest compost. Reaccions dobles que poden ser determinades o indeterminades, en el sentit que aquest compost pot ser el primer membre d'un dímer, un macrocicle o fins i tot d'un polímer.

Està clar que no podríem abordar la síntesi d'aquests compostos directament, doncs, estem entrant dins una química molt diferent. Per això ens vàrem proposar obtenir abans els derivats sense ciclar. Per un altre costat, donat que un bon model dels nostres compostos és el propi alcohol de Pirkle **1** (assequible comercialment) i per evitar moltes proves amb el nostre alcohol **11** difuncional, es començà a treballar amb l'alcohol de Pirkle **1** enantiopur.

La generació de derivats antracènics cíclics de gran tamany es presenta com un fet ben diferent de l'abans esmentat. Per un costat, la complexació amb ciclodextrines es fa en el si d'aigua, de forma que un dels motius pel que es forma el complex *host-*

²² Pomares, M.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* Submitted.

guest és la tendència del *guest* a evitar la fase aquosa i a envoltar-se de part orgànica. En definitiva per la hidrofòbia o lipofília del *guest*.

Per altra banda, la capacitat enantiodiferenciadora de les ciclodextrines no s'ha mostrat gaire potent a RMN. Amb tota seguretat això és degut a l'absència de nuclis aromàtics que són els que generen anisotropia de camp magnètic i per tant hi ha diferenciació en el camp efectiu generat en cada punt de l'espai. En canvi si s'han mostrat eficaços en l'enantiodiferenciació per cromatografia on tenen aptituds que depenen principalment de la capacitat d'associació, o sigui de la diferent estabilitat dels complexos *host-guest*.

La generació d'aquests macrocicles pot aportar, a part de l'acomodació d'un *guest* dins una cavitat, la generació dins d'aquesta cavitat de punts on el camp magnètic induït està ben diferenciat, i que en el cas de dos enantiòmers podrà estar o no ocupat per algun àtom actiu a la RMN. Aquest fet pot donar lloc, doncs, a l'enantiodiferenciació.

Som també conscients de les possibles dificultats o punts negatius amb els que ens podem trobar. Es evident que si formem els macrocicles per enllaços tipus èster estem eliminant els protons capaços de formar enllaços d'hidrogen i per tant de donar associació. A part que existeix un C-H àcid pensem que això pot ser compensat per l'estabilitat afegida en la formació d'un complex d'inclusió.

Per altra banda, els compostos que es presenten en la present tesi, no són més que els primers membres dels que, pensem, podrien ser més efectius, aquells on s'introdueixen altres grups amb possibles generadors d'enllaços d'hidrogen.

Un altre punt a determinar serà el tamany d'aquesta cavitat, però en tot cas també aquest és un factor a considerar en posteriors treballs.

La síntesi i estudi d'aquests compostos cíclics (macrocicles) ha d'estar precedida per un estudi de compostos més senzills que ens aportaran l'experiència en el camp de compostos d'alt pes molecular. Així doncs, per tal d'assolir l'últim objectiu de la present tesi és necessari desenvolupar una sèrie de productes que poden ser els intermedis en la síntesi final d'aquests macrocicles (Figura 6-4 i Figura 6-6).

Primer de tot, vam recordar el model de solvatació seguit per les nostres molècules sintetitzades com a CSA. En totes elles hi havia un paper important del grup aromàtic i del protó metínic enllaçat al carboni quiral. Això ens va fer pensar en uns compostos amb una cavitat delimitada per anells aromàtics per afavorir les interaccions π - π *stacking* amb el *guest* i amb la funcionalitat quiral corresponent.

Tots els compostos sintetitzats fins ara tenen la característica comuna de ser alcohols amb diferents grups funcionals, així doncs, no serà difícil fer reaccionar aquests alcohols amb diàcids per obtenir el corresponent èster com a producte de partida. Els diàcids triats foren l'àcid 1,3-adamantandioic **27** i l'àcid 9,10-antracendioic **28** (Figura 6-3) que aportaven una condició d'“espaiadors” a la molècula que era necessari per determinar el tamany de la cavitat quirial. Aquests diàcids es caracteritzen en que són assequibles comercialment, aquest és un fet important ja que habitualment les síntesis de compostos d'elevat pes molecular són experimentalment dificultoses.

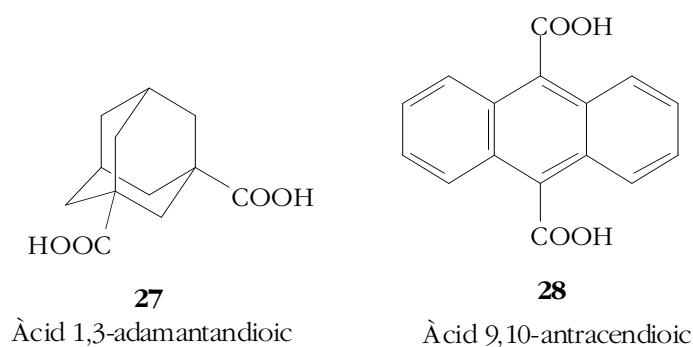


Figura 6-3

En els estudis previs realitzats per Modelització Molecular, aquests macrocicles presentaven un tamany de cavitat molt adient, ja que el confòrmer més estable presentava un diàmetre d'uns 6-7 Å. Recordem que la β -ciclodextrina, que és un macrocicle molt utilitzat com a *guest*, té una cavitat de 8Å. El tamany del diàcid és important a tenir en compte, ja que ens determinarà també el tamany del producte final.

Així doncs, els macrocicles que ens proposem estudiar són aquests que es mostren en la Figura 6-4:

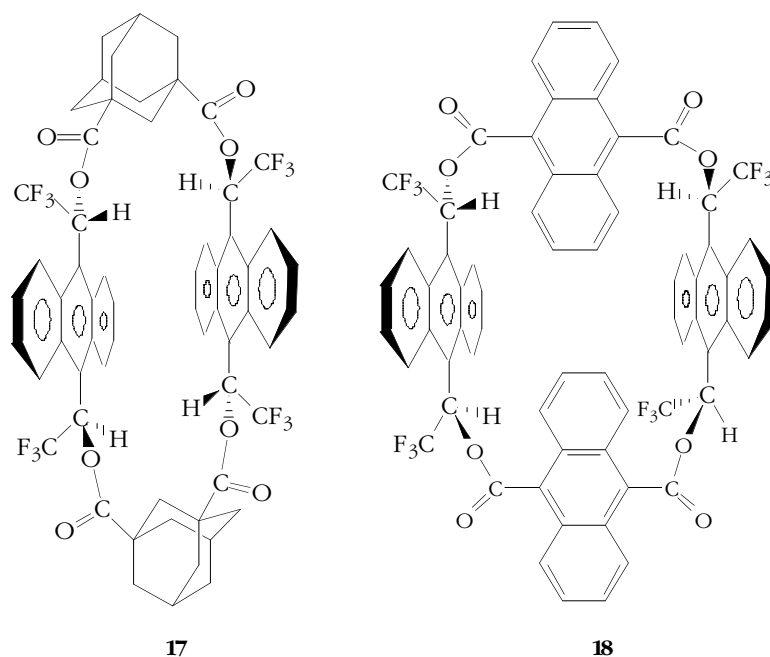


Figura 6-4

Així es va abordar la preparació dels següents compostos: (Figura 6-6)

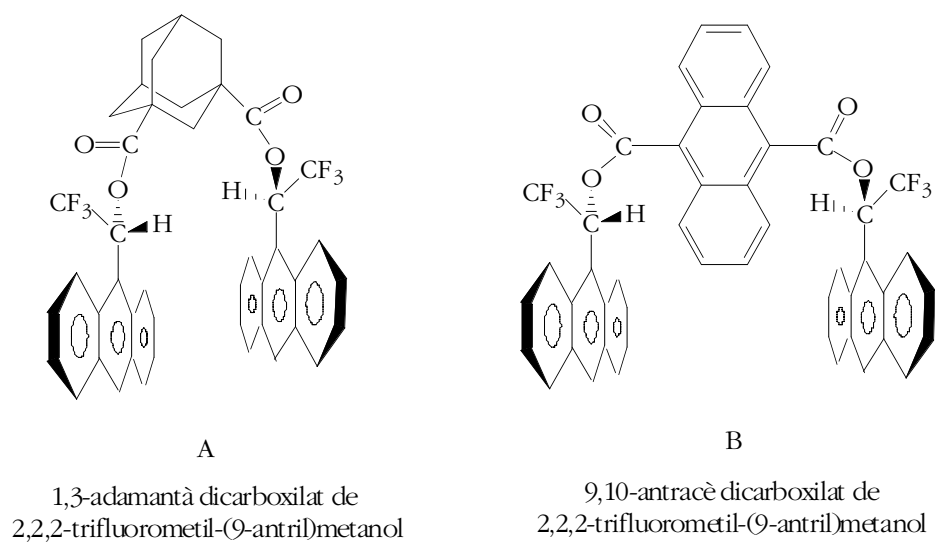


Figura 6-5

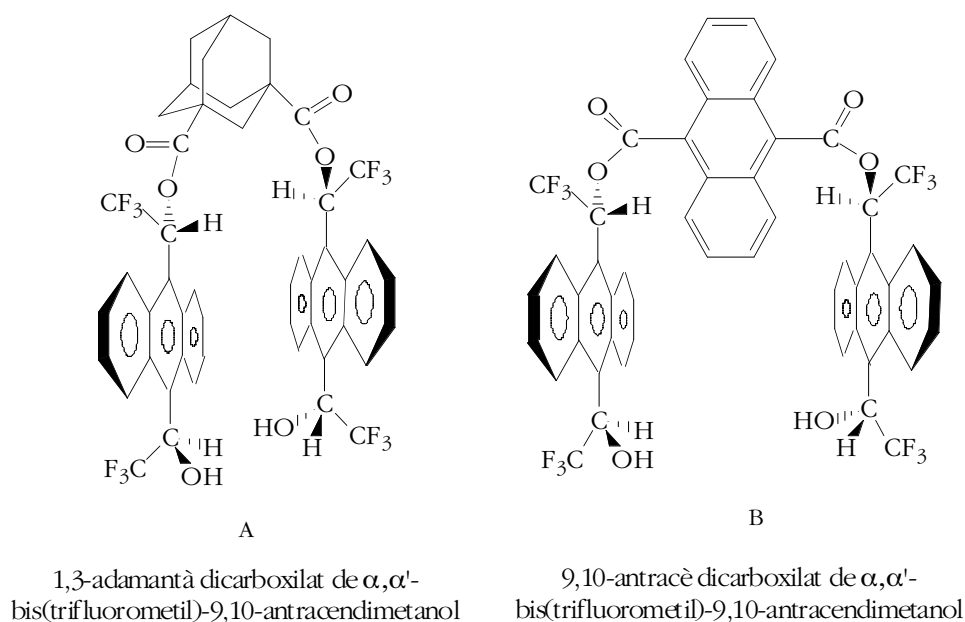


Figura 6-6

Cal dir que els dos tipus de derivats són ben diferents. Per un costat el compost A presenta uns grups àcids ben dirigits a l'espai, com per que el macrocicle es pugui formar. De fet aquest grup ha estat utilitzat altres vegades com a "espaiador" en la formació de macrocicles^{23,24,25}.

El compost B ha estat escollit pensant en que la cavitat estigui delimitada per quatre grups antracènics. Aquests quatre grups aromàtics tenen una càrrega d'electrons elevada que pot generar camps anisotròpics importants en RMN.

En primer lloc es va efectuar uns estudis teòrics previs, per tal de determinar l'orientació dels dos alcohols difuncionals un cop es van addicionar a una molècula d'adamantà i a una molècula d'antracè. Així doncs, es va obtenir unes conformacions mínimes que queden representades tot seguit.

²³ Karle, I. L.; Ranganathan, D.; Haridas, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6903.

²⁴ Ranganathan, D.; Haridas, V.; Madhusudanan, K. P.; Roy, R.; Nagaraj, R.; John, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11578.

²⁵ Ranganathan, D.; Haridas, V.; Karle, I. L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6643.

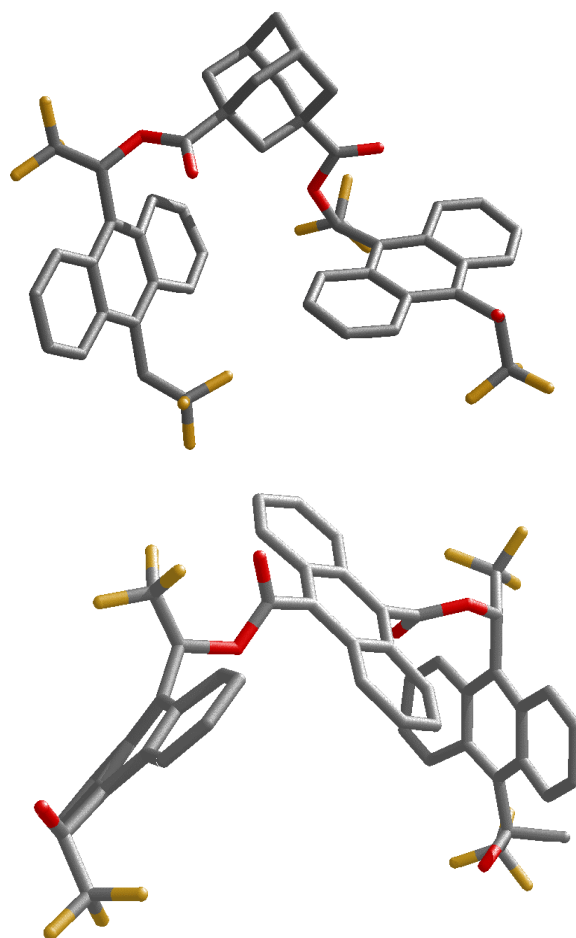


Figura 6-7

Aquestes van ser les conformacions dels mínims locals. Es pot observar que els grups alcohol estan amb una orientació prou bona com per poder realitzar la ciclació de la molècula afegint una altra molècula d'adamantà o bé d'antracè.

Resultats i discussió

7 Síntesi de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7. Estudi estructural i conformacional.

Els productes sintetitzats fins ara, dins el nostre grup de treball, deixen entreveure que un major impediment en la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ influeix, i en alguns casos afavoreix, la enantiodiferenciació¹. Un cop sintetitzat el *tert*-butil-9-antrilmetanol **6** es va creure convenient sintetitzar l'alcohol 1-adamantil-9-antrilmetanol **7**, per tal d'augmentar encara més l'impediment en la rotació de l'enllaç sp²-sp³ i observar la influència d'aquest efecte en el fenomen de solvatació quiral. Però aquests productes presenten una desavantatge, en comparació amb l'alcohol de Pirkle **1**, és la pèrdua d'acidesa del protó metínic, i aquesta acidesa sembla ser important en el model de solvatació quiral descrit per Pirkle², ja que aquest protó constitueix un dels punts d'ancoratge.

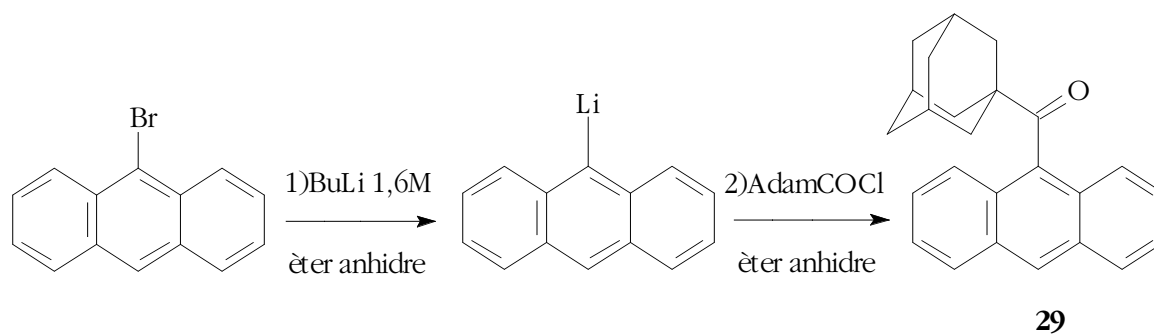
7.1 Síntesi de la 1-adamantil-9-antrilcetona **29**: Precursora de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**

Maria de Moragas en la seva tesi doctoral va realitzar la síntesi del *tert*-butil-9-antrilmetanol **6** per diverses vies, i el mètode que va donar millors resultats va ser l'obtenció de l'alcohol **6** via reducció de la cetona prèvia. Així doncs, en aquest treball s'ha sintetitzat primer la 1-adamantil-9-antrilcetona **29** i després s'ha fet la reducció per obtenir l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**. La via sintètica utilitzada, descrita per Casarini *et al.*³, consisteix en augmentar el caràcter nucleofílic de l'anell aromàtic per tal de sintetitzar les corresponents cetones. El mètode seguit queda descrit en l'Esquema 7-1.

¹ Moragas, M.; Port, A.; Sanchez, X.; Jaime, C.; Roussel, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1307.

² Pirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* **1967**, *13*, 263.

³ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Gasparini, F.; Villani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6521.

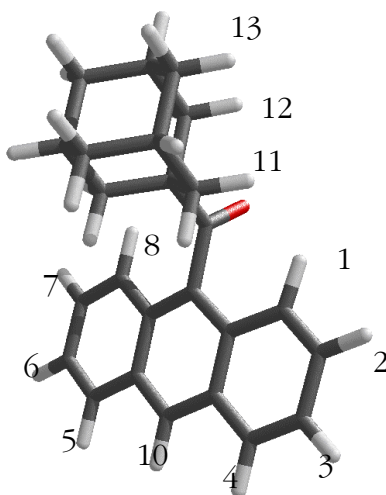


Esquema 7-1

Es va sintetitzar la 1-adamantil-9-antrilcetona **29** addicionant el clorur d'1-adamantancarbonil 95% al 9-antril liti en el si d'èter anhidre. Degut possiblement a que el reactiu utilitzat (clorur de 1-adamantancarbonil) és més impedit que l'utilitzat en la síntesi de la *tert*-butil-9-antril carbinol **6** (clorur de pivaloïl), el rendiment d'aquesta reacció és inferior obtenint-se tant sols un 40 % del producte desitjat. La purificació de la cetona es va realitzar per cromatografia en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla d'hexà:clorur de metilè (3:1).

En la bibliografia no es va trobar la descripció d'aquest producte, així doncs es va creure convenient realitzar l'estudi estructural i espectral de la cetona i de l'alcohol **7**.

7.2 Estudi estructural de la 1-adamantil-9-antrilcetona **29**

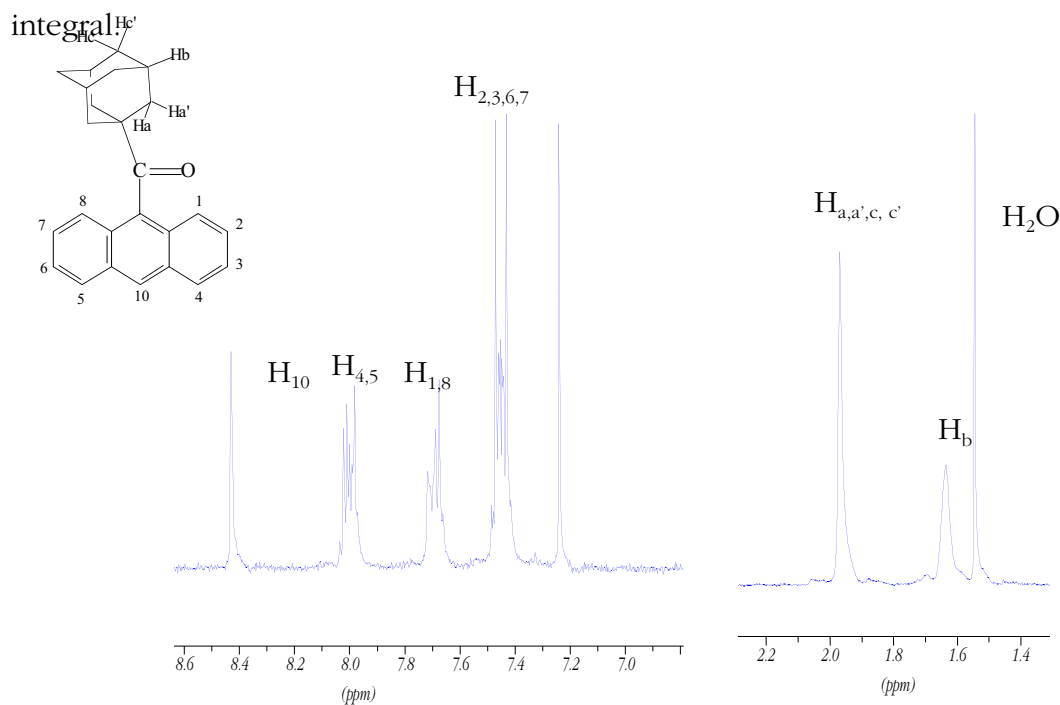


7.2.1 Assignació de l'espectre de protó

L'espectre de protó (Espectre 7-1) de la cetona **29** va ser assignat mitjançant l'experiment d'efecte nOe en la seva versió DPFNO (Espectre 7-2). Els resultats es troben en Taula 7-1.

En primer lloc es va assignar el protó H_{10} que apareix a camps baixos i en forma de singlet ja que no presenta cap acoblament amb cap altre protó. Amb la integració de les bandes es van assignar els protons $H_{2,7}$ i $H_{3,6}$ que ressonen com dos multiplets solapats a $\delta=7.26$ ppm. Amb l'ajut de l'experiment DPFNO (irradiant diversos senyals) es van assignar la resta de protons aromàtics que apareixen a camps més alts. En irradiar sobre el protó H_{10} s'observa efecte nOe sobre els protons $H_{4,5}$. D'aquesta manera s'identifica el senyal que ressona a $\delta= 8.00$ ppm com els protons $H_{4,5}$. Seguidament s'irradia sobre el senyal que ressona a 7.69 ppm i s'observa efecte nOe sobre els protons $H_{2,7}$. Per últim s'irradia sobre els protons de l'adamantà $H_{a,c}$ i s'observa efecte nOe sobre els $H_{1,8}$ cosa que confirma que el senyal que ressona a 7.69 correspon als protons $H_{1,8}$.

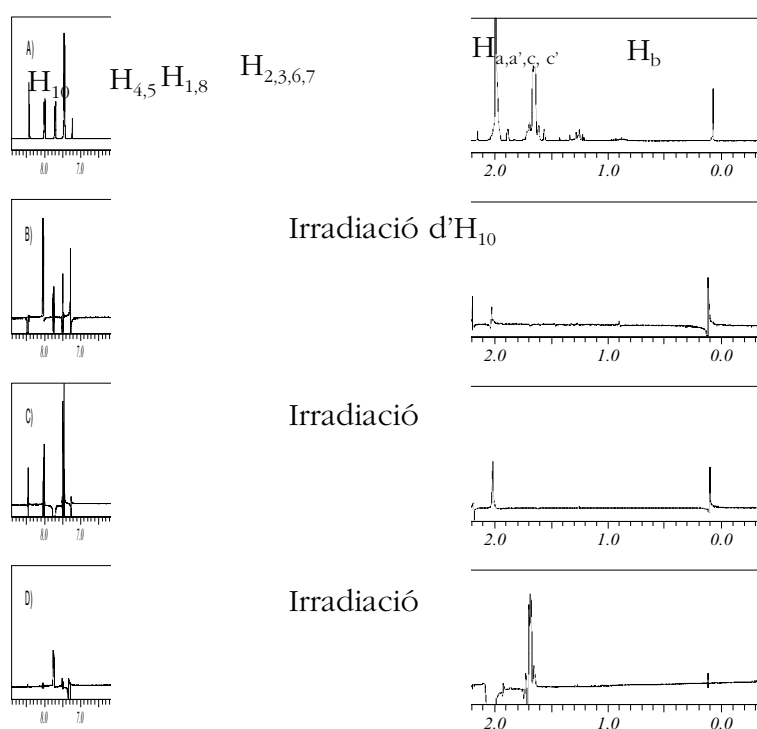
A camps més alts hi ha els senyals corresponents als protons de l'adamantà (veure Espectre 7-1) H_a , H_a' , H_c , H_c' que ressonen a $\delta=1.98$ ppm, H_b que surt a $\delta=1.64$ ppm i que es poden elucidar per mitjà els seus desplaçaments químics i el valor de la seva



Espectre 7-1 Ampliació de l'espectre de protó en cloroform deuterat de la 1-adamantil-9-antrilcetona **29**.

Taula 7-1 Assignació de l'espectre de protó de la 1-adamantil-9-antrilcetona **29** en CDCl_3 .

Protó	$\text{H}_{2,3,6,7}$	$\text{H}_{4,5}$	$\text{H}_{1,8}$	H_{10}	$\text{H}_{a,c}$	H_b
$\delta(\text{ppm})$	7.45	8.00	7.69	8.43	1.98	1.64
Multipl.	m	m	m	s	s	d

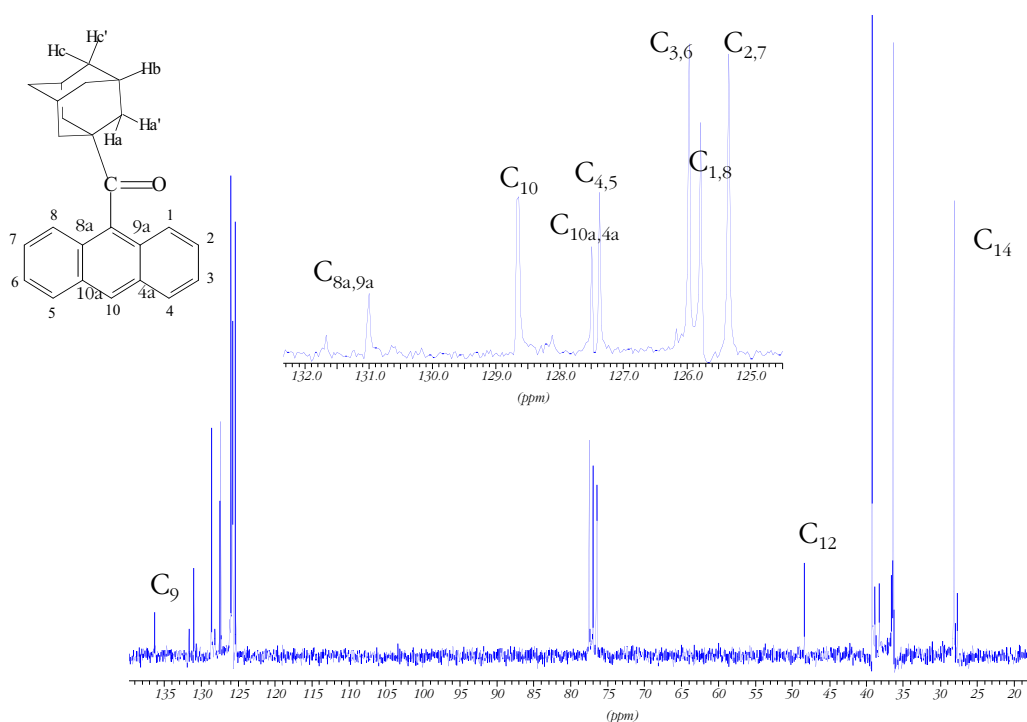


Espectre 7-2 Ampliació de l'espectre de l'experiment DPGNO després d'irradiar diversos protons de la 1-adamantil-9-antrilcetona **29**, A) espectre sense irradiar, B) irradiació d' H_{10} , C) irradiació d' $\text{H}_{1,8}$, D) irradiació d' $\text{H}_{a,c}$.

7.2.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN

L'assignació de l'espectre de carboni (Espectre 7-3) de la molècula **29** s'ha fet a partir de l'assignació de l'espectre de protó (Espectre 7-1) i dels experiments HMQC que ens mostren els acoblaments protó-carboni a 1 enllaç en el primer cas i a 2, 3 enllaços pel segon cas.

Per fer l'assignació dels carbonis aromàtics i de l'adamantà, és necessari l'ajut dels experiments de correlació HMBC, que ens mostra els acoblaments protó-carboni a 2 i 3 enllaços. El carboni carbonílic s'assigna directament amb l'espectre de carboni ja que surt a camps molt baixos ($\delta = 217.5$ ppm).



Espectre 7-3 Espectre de carboni en cloroform deuterat de la 1-adamantil-9-antrilcetona **29** amb la corresponent ampliació de la part aromàtica.

Taula 7-2 Assignació de l'espectre de carboni de la 1-adamantil-9-antrilcetona **29** en cloroform deuterat.

Carboni	C ₁₄	C _{13,15}	C ₁₂	C ₁₀	C _{2,7}	C _{1,8}	C _{3,6}	C _{4,5}	C=O	C _{9,9a,4a,8a,10a}
$\delta(\text{ppm})$	28.1	38.9 36.4	48. 3	123.4	125 .3	125 .8	125. 9	128. 7	217. 5	136.3;131. 0; 127.5